

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-002-092

Н.П.Домникова, Л.Д.Сидорова, В.Н.Ильина

ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ — ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РАЗВИТИЮ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ И УХУДШАЮЩИЙ ПРОГНОЗ

Новосибирский медицинский институт

ANTIBIOTIC PRE-ADMINISTRATION INCREASES RISK OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA AND FATAL OUTCOME

N.P.Domnikova, L.D.Sidorova, V.N.Iljina

Summary

The objective of this investigation was to analyse previous antibiotic treatment before nosocomial pneumonia onset and the etiology of nosocomial pneumonias in 70 adult patients admitted to the Novosibirsk Regional Hospital between January 1993 and June 1997.

The results showed that previous antibiotic administration took place in 87.1% of cases and was more frequent ($p < 0.05$) in patients with fatal outcome. Gram-negative pathogens, especially *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, were the prevalent etiological agents. Gram-negative microorganisms (firstly *Pseudomonas aeruginosa*) and polymicrobial etiology of nosocomial pneumonias were revealed in the majority of patients received antibiotics before nosocomial pneumonia onset. *Staphylococcus aureus* as the etiological agent of nosocomial pneumonia was registered more frequently in patients with fatal outcome.

Резюме

Целью работы было изучение частоты предшествующего нозокомиальной пневмонии (НП) назначения антибактериальных препаратов, в том числе у пациентов с летальным исходом, а также анализ характера этой противомикробной терапии и сопоставление ее со спектром возбудителей заболевания у 70 взрослых больных, госпитализированных в областную клиническую больницу г. Новосибирска с января 1993 года по июнь 1997 года.

В исследованной группе больных развитию НП в 87,1% случаев предшествовало системное назначение антибиотиков, причем у умерших пациентов факт предшествующего применения антибактериальных препаратов регистрировался достоверно чаще ($p < 0,05$). Показано преобладание среди этиологических агентов НП грамотрицательных бактерий (особенно синегнойной палочки и клебсиеллы) и золотистого стафилококка. В тех случаях, когда до развития НП больной уже получал антибиотики, в подавляющем большинстве в анализируемой группе регистрировалось наличие грамотрицательной микрофлоры (прежде всего синегнойной палочки) и ассоциации микроорганизмов. Золотистый стафилококк чаще высеивался у пациентов при летальном исходе НП.

Нозокомиальная пневмония (НП) становится объектом пристального изучения в современной медицине, и это в значительной степени связано с высокой летальностью при данной патологии. Нозокомиальная пневмония — это пневмония, верифицированная клиническими, рентгенологическими и микробиологическими критериями (при их появлении через 48 часов с момента госпитализации и при исключении инфекций, которые находились на момент поступления в инкубационном периоде) [1,3,10]. Установлено, что НП

является независимой причиной смерти больных в отделениях интенсивной терапии [6], особенно у пациентов, у которых НП развилась на фоне искусственной вентиляции легких (по данным G.Y.Fagon et al. [5] летальный исход в этой группе больных был зафиксирован в 54,2% случаев, при этом летальность, обусловленная непосредственно НП, составила 27,1%).

Известен целый ряд факторов, увеличивающих риск развития НП и вероятность неблагоприятного исхода заболевания, в том числе неполноценная антибакте-

риальная терапия, наличие внелегочных инфекций и новообразований, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, дыхательная недостаточность, бактериемия, интубация трахеи, наличие двусторонних изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. Предшествующая противомикробная терапия также является фактором риска возникновения НП, особенно у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [7], причем назначение противомикробных препаратов широкого спектра действия идентифицировано как фактор, способствующий инфицированию высеживаемыми антибиотикорезистентными микроорганизмами [2,11,13].

Целью работы было изучение частоты предшествующего НП назначения антибактериальных препаратов, в том числе у пациентов с летальным исходом, а также анализ характера этой противомикробной терапии и сопоставление со спектром возбудителей заболевания.

Проведено исследование течения и исхода НП у взрослых больных, госпитализированных в областную клиническую больницу Новосибирска с января 1993 года по июнь 1997 года. Анализ были подвергнуты случаи заболевания, удовлетворявшие следующим критериям:

- 1) появление клинических симптомов пневмонии не ранее чем через 48 часов с момента госпитализации;
- 2) регистрация в указанные сроки нового инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки или (и) признаков пневмонии при гистологическом исследовании ткани легких;
- 3) идентификация возбудителя культуральным методом в гнойной мокроте, промывных водах бронхов или (и) крови, плевральной жидкости, ткани легких.

Посев мокроты и промывных вод бронхов осуществлялся количественным методом из разведений 10^3 и 10^5 на кровяной и шоколадный агары, а также дифференциальнодиагностические среды, предназначенные для роста стафилококков, грамотрицательной микрофлоры и грибов рода *Candida*. Параллельно с посевом проводилась нативная микроскопия доставленного материала (под малым и большим увеличением) с целью оценки качества мокроты и промывных вод бронхов, регистрации наличия микрофлоры и определения ее окраски по Граму. Исследование резистентности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом у штаммов, выделенных из материалов при жизни больного (мокрота, промывные воды бронхов, плевральная жидкость, кровь).

Начальная эмпирическая антибактериальная терапия НП проводилась в обеих группах больных по одним и тем же принципам с использованием сочетаний двух, реже трех препаратов (у 5 больных в группе выписанных и у 9 пациентов в группе умерших назначалась монотерапия антибиотиками широкого спектра действия). Достоверных отличий между 1-й и 2-й группами по частоте назначавшихся антибактериальных препаратов не отмечалось. Наиболее часто применявшимися группами антибиотиков были аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины, фторхинолоны;

в большинстве случаев использовалась комбинация β -лактамов с аминогликозидами. Из исследования были исключены больные с благоприятным исходом НП, у которых лечение проводилось антибиотиками (карбапенемы), не применявшимися в терапии умерших пациентов.

Антибактериальные препараты до развития НП назначались в связи с профилактикой или лечением послеоперационных осложнений, лечением инфекций с локализацией вне системы органов дыхания, профилактикой инфекционных осложнений у больных с нейтропенией, развившейся на фоне гемобластозов или цитостатической терапии, а также в связи с лечением хронических обструктивных болезней легких, обострение которых наблюдалось при госпитализации, а затем было купировано (по результатам клинко-рентгенологического и бактериологического исследования).

Для определения достоверности различий использовали критерий хи-квадрат, критерий Фишера и t-критерий Стьюдента.

Анализу были подвергнуты 70 больных: 37 (52,9%) мужчин и 33 (47,1%) женщины в возрасте от 16 до 78 лет, которые были разделены на две группы. 1-я группа — 26 пациентов (13 мужчин и 13 женщин в возрасте от 17 до 68 лет), перенесших НП и выписанных из стационара. 2-я группа — 44 умерших (24 мужчины — 54,5% и 20 женщин — 45,5% в возрасте от 16 до 78 лет); у большинства из них (39 случаев, 88,6%) диагноз пневмонии был подтвержден при морфологическом исследовании, у 5 (11,4%) больных патологоанатомическое исследование не проводилось.

Наиболее частыми причинами госпитализации (табл.1) были опухоли (а среди них гемобластозы: у 17 из 70

Таблица 1

Характер основного заболевания у пациентов с НП

Основное заболевание	Количество больных, у которых диагностировано заболевание, %		
	Выписанные (n=26)	Умершие (n=44)	Всего больных (n=70)
Гемобластозы	23,1	25,0	24,3
Другие опухоли	3,8	6,8	5,7
Хирургическая патология:			
органов брюшной полости и забрюшинного пространства	7,7	15,9	12,9
нейрохирургическая	11,5	6,8	8,6
ЛОР-органов	7,7	6,8	7,1
половых органов	3,8	2,3	2,9
Хронические обструктивные болезни легких	15,4	15,9	15,7
Тяжелая сочетанная травма	3,8	2,3	2,9
Прочие заболевания	23,1	18,2	20,0
Всего	100,0	100,0	100,0

Таблица 2

Частота применения различных антибактериальных препаратов до начала нозокомиальной пневмонии

Антибактериальный препарат	Больные, получавшие антибиотики	
	Выписанные (n=20), %	Умершие (n=42), %
Гентамицин	65,0	59,5*
Цефалоспорины 1-го поколения	15,0	31,0*
Цефалоспорины 3-го поколения	30,0	23,8*
Цефалоспорины с антисинегной активностью	5,0	0*
Пенициллин	30,0	33,3*
Полусинтетические пенициллины	30,0	33,3*
Фторхинолоны	25,0	16,7*
Макролиды	15,0	14,3*
Котримоксазол	20,0	9,5*
Метронидазол	10,0	9,5*
Прочие	10,0	9,5*

Примечание: * — $p > 0,05$.

больных, 24,3%), хронические обструктивные болезни легких (у 15,7% больных), заболевания, по поводу которых в стационаре проводилось хирургическое лечение. Достоверных отличий по возрасту, полу больных, характеру основного заболевания, послужившего причиной госпитализации, между сравниваемыми группами не определялось. Лечение в условиях отделения интенсивной терапии длительностью не менее 24 часов проводилось 37 (84,1%) больным 2-й группы и 16 (61,5%) — 1-й группы ($p < 0,05$). В пролонгированной (не менее 24 часов) респираторной поддержке до возникновения НП нуждались 42,3% больных 1-й группы и 34,1% больных 2-й группы ($p > 0,05$).

Назначение антибактериальных препаратов предшествовало НП в 87,1% случаев, при этом чаще ($p < 0,05$) регистрировалось у больных с летальным исходом (в группе выписанных и умерших пациентов соответственно в 73,1 и 95,5% случаев).

При анализе характера предшествующего НП применения антибиотиков (табл.2) было отмечено, что в подавляющем большинстве случаев пациентам назначали аминогликозиды, пенициллин, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения и 3-го поколения без антисинегной активности, фторхинолоны, макролиды. Достоверных различий по перечню применявшихся антибактериальных препаратов не наблюдалось. Не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) между группами умерших и выписанных пациентов по количеству антибиотиков, которые получал больной до возникновения НП и по продолжительности этой антибактериальной терапии.

Преобладающими возбудителями НП (табл.3) были грамотрицательные бактерии, среди которых чаще всего высевалась синегнойная палочка (у 30,8% па-

циентов 1-й группы и 29,5% пациентов 2-й группы, $p > 0,05$). У умерших пациентов (характеризовавшихся более частым применением антибактериальной терапии до НП) достоверно чаще ($p < 0,01$) регистрировался рост золотистого стафилококка.

При этом к гентамицину оказались резистентны практически все штаммы синегнойной палочки и клебсиеллы — наиболее частых представителей грамотрицательной микрофлоры, вызывавшей НП. К цефотаксиму были чувствительны или промежуточно чувствительны 63,6% штаммов клебсиелл, выделенных от больных с НП, к цефтазидиму — 54,5%, к цiproфлоксацину — 81,8%, к карбапенемам — 100,0%. Из выделенных штаммов синегнойной палочки к цефтазидиму были чувствительны 54,5%, к цiproфлоксацину — 92,9%, к имипенему — 92,9% (и 7,5% — промежуточно чувствительны). Антибиотикорезистентность штаммов клебсиеллы и синегнойной палочки, выделенных непосредственно от больных НП, была сходной с таковой у штаммов, выделенных из мокроты и промывных вод больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГОКБ Новосибирска. Лишь единичные штаммы золотистого стафилококка были чувствительны к гентамицину, пенициллину и цефалоспорином 1-го поколения. Метициллинрезистентные штаммы стафилококка у больных с НП были обнаружены в 50% случаев.

Среди умерших пациентов антибактериальные препараты до возникновения НП не применялись у 2 больных, причем рост микрофлоры в этих случаях был получен лишь при исследовании аутопсийного материала (ткань легкого) после проведения лечения антибиотиками по поводу НП. У выписанных больных (табл.4) предшествующее НП назначение антибиотиков не отмечалось в 6 из 26 случаев, и микроорганизмы, расцененные как возбудители НП, были выделены из мокроты, промывных вод бронхов или плевральной

Таблица 3

Микрофлора, выделенная при бактериологическом исследовании у пациентов с НП

Микрофлора	Количество больных, у которых была обнаружена микрофлора, %	
	Умершие (n=44)	Выписанные (n=26)
Полимикробная микрофлора	47,7	26,9*
Золотистый стафилококк	47,7	7,7**
Синегнойная палочка	29,5	30,8*
Другая грамотрицательная флора	54,5	42,3*
в т.ч. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	11,4	7,7*
Пневмококк	9,1	23,1*
Другая кокковая флора	13,6	19,2*
Прочие возбудители	11,4	11,5*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 4

Возбудители НП, выделенные у пациентов, выписанных из стационара

Микрофлора	Количество больных, у которых выделена микрофлора	
	получавшие антибиотики до развития НП (n=20)	не получавшие антибиотики до развития НП (n=6)
Полимикробная микрофлора	7	0*
Грамотрицательные бактерии	18 (в виде монокультуры или в ассоциации)	1** (в виде монокультуры)
Грамположительные бактерии	8	5*

Примечание: * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,01$.

жидкости. В отличие от пациентов, получавших до НП антибиотики, у больных без предшествующей антибактериальной терапии лишь в одном случае был зафиксирован рост грамотрицательной микрофлоры ($p < 0,01$), ни в одном случае не была обнаружена синегнойная палочка и полимикробная этиология заболевания.

Грамотрицательная микрофлора и золотистый стафилококк являются характерными возбудителями НП [9]. М.Н. Kollef [7] продемонстрировал, что предварительное назначение антибиотиков являлось независимым фактором риска развития пневмонии у больных, находившихся на искусственной вентиляции легких, причем среди микроорганизмов, выделявшихся из секрета дыхательных путей у этих пациентов, наиболее часто обнаруживались грамотрицательные бактерии и золотистый стафилококк [7,8]. Также известна тенденция к увеличению числа персистирующих в стационарах, особенно в отделениях интенсивной терапии, нозокомиальных штаммов микроорганизмов, которые приобрели множественную резистентность к имеющимся в арсенале врача антибиотикам. Поэтому безусловно важным при эмпирическом назначении антибиотика является знание наиболее частых возбудителей инфекции и их резистентности к антимикробным препаратам в конкретном стационаре.

В исследованной группе больных развитием НП в 87,1% случаев предшествовало системное назначение антибиотиков, причем у умерших пациентов факты предшествующего применения антибактериальных препаратов регистрировались достоверно чаще ($p < 0,05$). Показано преобладание среди этиологических агентов НП грамотрицательных бактерий (особенно синегнойной палочки и клебсиеллы) и золотистого стафилококка. В тех случаях, когда до развития НП больной уже получал антибиотики, в подавляющем большинстве случаев в анализируемой группе больных регистрировалось наличие грамотрицательной микрофлоры (прежде всего синегнойной палочки) и ассоциации микроорга-

низмов. Золотистый стафилококк чаще высевался у пациентов при летальном исходе НП. Обнаруженная высокая резистентность возбудителей НП к антибактериальным препаратам указывает на негативную роль предыдущего назначения антибиотиков как фактора, предрасполагающего к развитию НП, обусловленной полирезистентными патогенами высокого риска, и свидетельствует о необходимости контроля над применением противомикробных препаратов в конкретном стационаре.

Полученные данные соответствуют результатам других авторов, показавших, что назначение противомикробных препаратов увеличивает риск развития НП и риск летального исхода. Согласно R.A. Weinstein [15], длительное и неадекватное использование антибиотиков благоприятствует колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами, включая вирулентные грамотрицательные бактерии. Другие исследователи отмечают, что предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра действия, особенно цефалоспорины 3-го поколения, способствует развитию у пациентов, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, пневмонии, вызванной метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка [4,14] и антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями, с которыми связывается высокая летальность [12].

Рациональный выбор режима антибактериальной терапии НП подразумевает учет тех факторов, которые способствуют инфицированию полирезистентной микрофлорой. Установлено, что у больных с НП, возникшей на фоне применения антибиотиков, высока вероятность наличия метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка, а наличие сочетания определенных признаков (длительный срок госпитализации, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, предшествующее назначение антибактериальных препаратов) следует рассматривать как фактор риска инфицирования высокорезистентными грамотрицательными бактериями, в том числе синегнойной палочкой [1].

Согласно результатам проведенного исследования, возникновение НП на фоне применения антибактериальных препаратов (особенно у лиц, длительно находящихся в стационаре или отделении интенсивной терапии, нуждающихся в пролонгированной вентиляции легких) требует назначения противомикробных средств, эффективных в отношении высокорезистентных грамотрицательных бактерий (цефалоспорины, действующие на синегнойную палочку, карбапенемы, фторхинолоны и др.) и золотистого стафилококка (антистафилококковые пенициллины, фторхинолоны, рифампицин и др.); при обнаружении метициллинрезистентных штаммов стафилококка — гликопептидных антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society: Campbell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.153. — P.1711—1725.

2. Chow J.W., Fine M.J., Shlaes D.M. et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy // Ann. Intern. Med.— 1991.— Vol.115, № 8.— P.585—590.
3. Craven D.T., Steger K.A., Barber T.W. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s // Am. J. Med.— 1991.— Vol.91, № 3.— PtB.— P.44S—53S.
4. Croce M.A., Fabian T.C., Stewart R.M., Pritchard F.E., Minard G., Trentham L., Kudsk K.A. Empiric monotherapy versus combination therapy of nosocomial pneumonia in trauma patients // J. Trauma.— 1993.— Vol.35, № 2.— P.303—311.
5. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay // Am. J. Med.— 1993.— Vol.94, № 3.— P.281—288.
6. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., Trouillet J.L., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units // J. Am. Med. Assoc.— 1996.— Vol.275, № 11.— P.866—869.
7. Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis // Ibid.— 1993.— Vol.270, № 16.— P.1965—1970.
8. Kollef M.H., Wragge T., Pasque C. Determinants of multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation // Chest.— 1995.— Vol.107, № 5.— P.1395—1401.
9. Lipchik R.J., Kuzo R.S. Nosocomial pneumonia // Radiol. Clin. North Am.— 1996.— Vol.34, № 1.— P.47—58.
10. Mandell L.A., Marrie T.J., Niederman M.S. and the Canadian Hospital Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: a conference report // Can. J. Infect. Dis.— 1993.— Vol.4.— P.317—321.
11. Meyer K.S., Urban C., Eagan J.A., Berger B.J., Rahal J.J. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins // Ann. Intern. Med.— 1993.— Vol.119, № 5.— P.353—358.
12. Rello J., Ausina V., Ricart M., Castella J., Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the biology and outcome of ventilator-associated pneumonia // Chest.— 1993.— Vol.104, № 16.— P.1230—1235.
13. Rello J., Ausina V., Ricart M., Puzo C., Quintana E., Net A., Prats G. Risk factors for infection by Pseudomonas aeruginosa in patients with ventilator-associated pneumonia // Intensive Care Med.— 1994.— Vol.20, № 3.— P.193—198.
14. Rello J., Torres A., Ricart M., Valles J., Gonzales J., Artigas A., Rodrigues-Roisin R. Ventilator associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.1545—1549.
15. Weinstein R.A. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units // Am. J. Med.— 1991.— Pt 3, Suppl. B.— P.179S—184S.

Поступила 03.07.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-003.4-004.1-07:616.233-007.271-07

Л.А.Желенина, М.Е.Фаустова, Е.К.Доценко, Т.В.Булгакова, А.В.Орлов,
В.А.Гончарова, Л.А.Вишнякова, Т.Е.Гембицкая

МЕХАНИЗМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Государственный научный центр пульмонологии Минздрава России,
Детская городская больница Св.Ольги, Санкт-Петербург

BRONCHIAL OBSTRUCTION MECHANISMS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

L.A.Jelenina, M.E.Faustova, E.K.Dotsenko, T.V.Bulgakova, A.V.Orlov, V.A.Goncharova, L.A.Vishniakova,
T.E.Guembitskaya

Summary

Complex examination of physical and chemical features of bronchial secretion in 42 children aged from 5 to 15 years suffering from cystic fibrosis revealed a significant increase of visco-elastic properties of pathologic bronchial secretion, an increase of biological active substances content as well as a marked imbalance of proteinase-inhibitory system depending on the etiology and activity of lung infectious process.

Резюме

Комплексное исследование физико-химических свойств бронхиального секрета у 42 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 5 до 15 лет выявило значительное повышение вязко-эластических свойств патологического секрета в бронхах, увеличение содержания биологически активных веществ и выраженный дисбаланс протеиназоингибиторной системы в зависимости от этиологии и активности инфекционного процесса в легких.

Ведущим звеном патогенеза бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом является нарушение мукоцилиарного клиренса за счет резкого увеличения

вязкости бронхиального секрета и повышения его осмолярности из-за генетически обусловленного нарушения функции хлоридных каналов, вследствие чего